

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-057572  
(43)Date of publication of application : 24.03.1986

(51)Int.Cl.

C07D307/58  
// A61K 31/365  
C09K 3/00

(21)Application number : 59-178818

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 28.08.1984

(72)Inventor : KATSUMI IKUO  
KONDO HIDEO  
YAMASHITA KATSUJI  
HIDAKA TAKAYOSHI  
HOSOE KAZUNORI  
YAMASHITA TOSHIAKI  
WATANABE KIYOSHI

## (54) NOVEL ALPHA-BENZYLIDENE-GAMMA-BUTYROLACTONE DERIVATIVE

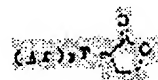
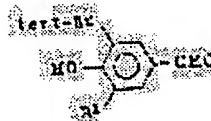
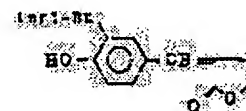
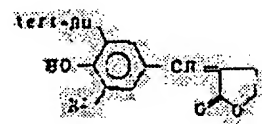
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: An  $\alpha$ -benzylidene- $\gamma$ -butyrolactone shown by the formula I (R is H, or halogen) and its salt.

EXAMPLE: An  $\alpha$ -benzylidene- $\gamma$ -butyrolactone derivative shown by the formula II.

USE: An ultraviolet light absorber and an inhibitor of blood platelet aggregation.

PREPARATION: For example, a 3-tertiary-butyl-4-hydroxybenzaldehyde shown by the formula III is reacted with an  $\alpha$ -(triarylphosphoranylidene)- $\gamma$ -butyrolactone shown by the formula IV (Ar is aryl) to give an  $\alpha$ -benzylidene- $\gamma$ -butyrolactone derivative shown by the formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑬ 日本国特許庁(J P)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報(A)

昭61-57572

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑯ 公開 昭和61年(1986)3月24日

C 07 D 307/58  
// A 61 K 31/365  
C 09 K 3/00

ACB  
1 0 4

6640-4C

6683-4H 審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑰ 発明の名称 新規α-ベンジリデン-γ-ブチロラクトン誘導体

⑱ 特 願 昭59-178818

⑲ 出 願 昭59( 384) 8月28日

特許法第30条第1項適用 昭和59年3月5日 社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第104年会講演要旨集」に発表

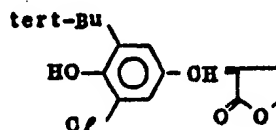
|         |            |                      |
|---------|------------|----------------------|
| ⑳ 発 明 者 | 勝 見 郁 男    | 神戸市垂水区千鳥ヶ丘3丁目22-31   |
| ㉑ 発 明 者 | 近 藤 秀 雄    | 兵庫県加古郡播磨町野添1576-1    |
| ㉒ 発 明 者 | 山 下 勝 治    | 神戸市須磨区高倉台8-14-10     |
| ㉓ 発 明 者 | 日 高 隆 義    | 神戸市垂水区本多聞4の3の204-101 |
| ㉔ 発 明 者 | 細 江 和 典    | 高砂市西畑3-8-5           |
| ㉕ 発 明 者 | 山 下 俊 章    | 加古川市新神野8丁目16番1号      |
| ㉖ 発 明 者 | 渡 辺 清      | 明石市松ヶ丘5丁目15の41       |
| ㉗ 出 願 人 | 鐘淵化学工業株式会社 | 大阪市北区中之島3丁目2番4号      |
| ㉘ 代 理 人 | 弁理士 浅野 真一  |                      |

明 細 書

及びその塩。

1. 発明の名称 新規α-ベンジリデン-γ-ブチロラクトン誘導体

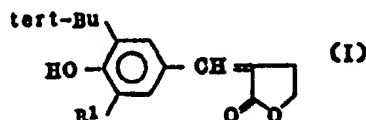
(3) 式



で表わされる特許請求の範囲第1項記載のα-ベンジリデン-γ-ブチロラクトン誘導体及びその塩。

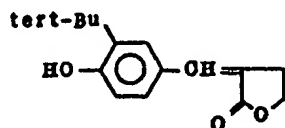
2. 特許請求の範囲

(1) 下記的一般式(I)で表わされるα-ベンジリデン-γ-ブチロラクトン誘導体及びその塩。



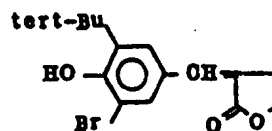
(式中、R<sup>1</sup>は水素またはハロゲン原子を表わす)

(2) 式



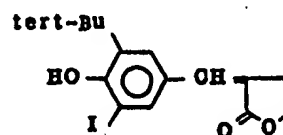
で表わされる特許請求の範囲第1項記載のα-ベンジリデン-γ-ブチロラクトン誘導体

(4) 式



で表わされる特許請求の範囲第1項記載のα-ベンジリデン-γ-ブチロラクトン誘導体及びその塩。

(5) 式

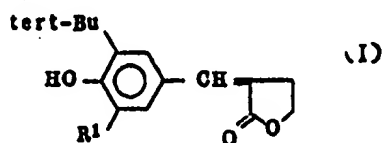


で表わされる特許請求範囲第1項記載の $\alpha$ -ベンジリデン- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体及びその塩。

### 8. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、新規な $\alpha$ -ベンジリデン- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体及びその塩に関するものである。更に詳しくは、本発明は、一般式(I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素またはハロゲン原子を表わす)

で表わされる新規な $\alpha$ -ベンジリデン- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体及びその塩に関するものである。

上記一般式(I)で表わされる本発明の化合物及びその塩は紫外線吸収作用を有し、紫外線吸収剤として有用であり、また血小板凝集阻害作用を有すをので血小板凝集阻害剤として有用である。

(発明が解決しようとする問題点)

ン塩、特にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリジン等との塩がある。

本発明による一般式(I)で表わされる化合物を表1に例示する。以下の化合物番号は表1の化合物番号に対応するものである。

表 1

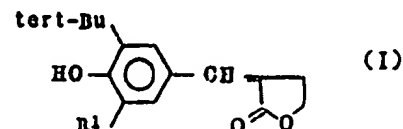
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | 融点(℃)   | 元素分析値(%) |       |      |      |
|-------|----------------|---------|----------|-------|------|------|
|       |                |         | 炭素       |       | 水素   |      |
|       |                |         | 実験値      | 理論値   | 実験値  | 理論値  |
| I     | H              | 239~241 | 72.74    | 73.14 | 7.50 | 7.87 |
| II    | Cl             | 224~226 | 63.91    | 64.18 | 6.16 | 6.10 |
| III   | Br             | 238~236 | 55.37    | 55.40 | 5.22 | 5.27 |
| IV    | I              | 219~221 | 48.20    | 48.41 | 4.55 | 4.50 |

本発明による化合物の合成は次の様にして行なうことが出来る。

(1) G.A. Howie らの方法〔ジャーナル・オブ・

本発明者らは $\alpha$ -ベンジリデン- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体の吸収スペクトルを測定した結果、一般式(I)で表わされる化合物およびその塩には強い紫外線吸収作用があることを見出した。また、一般式(I)で表わされる化合物およびその塩の薬理作用を広く試験した結果、強い血小板凝集阻害作用を有することを見出し、本発明に到達した。(問題点を解決するための手段及び作用効果)

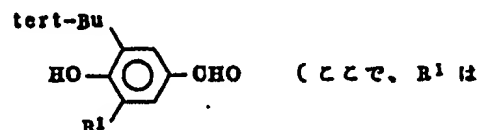
本発明による化合物は、一般式(I)



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同じ)で表わされる。

本発明による一般式(I)で表わされる化合物は、塩基と塩を形成することが可能である。塩基としては化合物(I)と造塩可能な任意のものを選ぶことが出来る。具体的塩の例としては、例えば、(1)金属塩、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミ

メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.) 17, 840(1974)]に従って、一般式

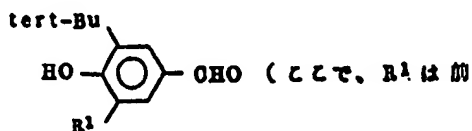


前記と同じ)で表わされる8-ターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド類と一般式

(Ar)<sub>3</sub>P=O (ここで、Arはアリール基を表わす)で表わされる $\alpha$ -(トリアリールホスホラニリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン類とを反応させることにより合成することが出来る。この方法は、いわゆるウィットタイヒ反応を用いるものであるが、上記ベンズアルデヒド類と反応させるイリドとしては、上記の化合物以外にトリアルキルホスフィン、トリフェニルアルシンから誘導されるイリドも同様に用いることが出来る。

(2) H. Zimmer らの方法〔ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem),

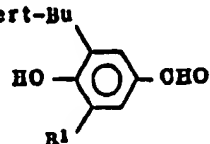
24, 28 (1959) に従って、一般式



記に同じ)で表わされる 3-ターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド類とγ-ブチロラクトンとを、塩基または酸を触媒として縮合させることにより合成される。触媒として用いることが出来る塩基としては、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ピペリジン、モルホリン、エタノールアミン等のアミン類；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の有機酸アルカリ塩が挙げられる。また、触媒として用いることが出来る酸としては三弗化ホウ素、四塩化チタン、p-トルエンスルホン酸、ベンゼ

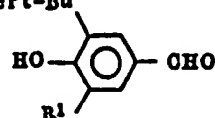
ンスルホン酸等が挙げられる。

(3) 8. Tsuboi らの方法 [ケミストリー・レターズ (Chem. Letters), 1825 (1978)] に従って、一般式

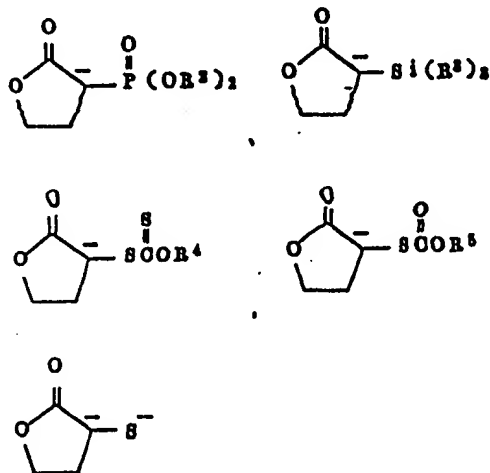


R1 は前記に同じ)で表わされる 3-ターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド類とα-アセチル-γ-ブチロラクトンとを炭酸カリウム等の塩基触媒で反応させることにより合成される。

(4) 一般式



R1 は前記に同じ)で表わされる 3-ターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド類と下記に示す化合物との反応により合成することが出来る。



(R2, R3, R4, R5 はアルキル基を表わす)

血小板凝集阻害作用：以下に示す方法により血小板凝集阻害作用を試験した。

#### (1) 多血小板血漿 (PBP 液) の調製

日本白色雄雄性ウサギの頸動脈から血液 (血液 9 容：8.8 M クエン酸ナトリウム溶液 1 容) を採取し、1000 rpm, 10 分間遠心分離を行ない、その上清を PBP 液として用いた。

#### (2) アラキドン酸液の調製

アラキドン酸ナトリウムを生組織液中に溶解し、アラキドン酸 2 mg/ml 溶液を調製した。

#### (3) 測定

血小板凝集計のキュベットに PBP 液 0.94 ml と被検化合物のエタノール溶液 0.01 ml とを入れ、37℃で1分間インキュベートした後、血小板凝集誘起剤であるアラキドン酸 0.05 ml を添加した。血小板凝集に伴う透過度の変化を追跡し、被検化合物の血小板凝集阻害能を測定した。

その結果、表 2 に示したように本発明による化合物はいずれも強い血小板凝集阻害作用を有することが分った。

表 2

| 化合物番号              | 最小阻害濃度 (μg/ml) |
|--------------------|----------------|
| I                  | 2.5            |
| II                 | 1.0            |
| III                | 1.0            |
| IV                 | 1.0            |
| インドメタシン<br>(公知化合物) | 1.0            |

## (実施例)

表 8

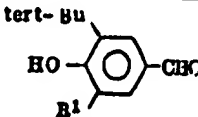
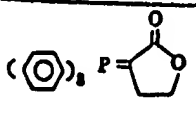
次に本発明化合物の製造例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

## 実施例1 化合物Iの合成

8-ターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド4.0gとα-トリフエニルホスホラニリデン-γ-ブチロラクトン8.7gとをアセトニトリル80ml 中に入れ、80℃で攪拌しながら7時間反応させた。反応終了後、アセトニトリルを減圧下に留去し、残渣にエタノールを加え晶析を行ない、更に同溶液から再結晶を行ない、目的とする化合物Iを4.0g得た(収率72%)。

## 実施例2~4 化合物II~IVの合成

実施例1の8-ターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドに代え、表8に示すベンズアルデヒドを用い、同様条件下で反応を行ない化合物II~IVを得た。

| 化合物<br>番号 | $\text{tert-Bu}$<br><br>$\text{HO}$ $\text{CHO}$<br>$\text{R}^1$ | <br>$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ | 収量(収率)     |
|-----------|--|---|------------|
| II        | $\text{R}^1 = \text{OEt}$ 1.0g   | 2.0g  | 0.8g (68%) |
| III       | $\text{R}^1 = \text{Br}$ 0.8g  | 1.4g  | 0.4g (40%) |
| IV        | $\text{R}^1 = \text{I}$ 1.6g   | 2.0g  | 1.8g (66%) |

特許出願人 新陽化学工業株式会社

代理人 弁護士 浅野 真一